

⑩ 日本国特許庁 (J P)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭61-15829

⑬ Int. Cl. 4

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和61年(1986) 1月23日

A 61 K 9/00  
9/24

6742-4C  
6742-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全9頁)

⑮ 発明の名称 口腔粘膜適用徐放性ニフェジピン製剤

⑯ 特 願 昭59-136232

⑰ 出 願 昭59(1984) 6月29日

⑱ 発 明 者	行 松	慶 二	大津市清風町9番8号
⑱ 発 明 者	角 本	宗 敬	大津市堅田2丁目1番 A-201号
⑱ 発 明 者	安 田	芳 久	大津市堅田2丁目1番2号 湖西寮2-23
⑱ 発 明 者	藤 原	潤 子	京都市伏見区醍醐上ノ山町21番地の4 醍醐上ノ山団地 C3-201号
⑱ 発 明 者	曾 我 部	正 恵	宇治市木幡北山畑19番地の26
⑰ 出 願 人	東洋紡績株式会社		大阪市北区堂島浜2丁目2番8号

明 細 書

1. 発明の名称

口腔粘膜適用徐放性ニフェジピン製剤<sup>①</sup>アトル

2. 特許請求の範囲

ニフェジピンのポリビニルピロリドンへの固溶体および賦形剤から成る速溶性層(I)とニフェジピンのポリビニルピロリドンへの固溶体およびポリアクリル酸および/または、その薬学的に許容される塩から成るニフェジピンの溶出を遅延する層(II)の2層から成る口腔粘膜適用徐放性ニフェジピン製剤であって、該速溶性層(I)中の固溶体に用いられるポリビニルピロリドンが、(II)層中全組成の20~80重量%であり、且つ該ニフェジピンの溶出を遅延する層(II)中のニフェジピンのポリビニルピロリドンへの固溶体成分とポリアクリル酸および/またはその薬学的に許容される塩成分の重量比が、5:95~95:5であることを特徴とする口腔粘膜適用徐放性ニフェジピン製剤。

3. 発明の詳細な説明

(医薬上の利用分野)

本発明は新規なニフェジピン製剤に関する。詳しくは従来と異なった適用方法を用いると共に、吸収効率が良く、効力の持続性に優れたニフェジピン製剤に関する。更に詳しくは、本発明は口腔内粘膜に接合させ適用することにより、ニフェジピンが唾液の中へ持続的に溶出し、口腔内粘膜を通じて、効率良く吸収されると共に、その薬効が長時間に亘り持続する全く新しいタイプの徐放性ニフェジピン製剤に関する。

(従来技術との関係)

ニフェジピンは優れた冠血管拡張作用及び降圧作用を有するが、狭心症の発作は予告なしに起り、それに対しては緊急の投薬と速効性が要求され、その為に速効性を目ざした製剤が種々市販されている。例えば速効性の経口剤またはかみ砕いた後、舌下に適用するソフトカプセル等の剤形が知られている。かかる速効性の製剤は、服用時ニフェジピンが速やかに吸収されて、血中濃度で短時間で高値に達するので確かに狭心症発作の治療には適している。しかし、一方、かかる速効性製剤にお

いては、ニフェジピンの代謝、排泄もまた速やかであり、その血中濃度は急速に低下してしまう。

しかし、ニフェジピンの治療上の適用については、単に狭心症発作の治療に止まらず、狭心症の予防ならびに高血圧症の治療が期待できる。かかる目的に対しては、ニフェジピンが容易に吸収されることのほかに、その血中濃度が出来るだけ長時間に亘って一定の有効値に保持されることが要求されるのであるが未だ満足すべき性能のものが知られていない。

#### (発明の目的)

本発明の目的は、適用時ニフェジピンが容易に吸収されるとともに、1回の服用によって長時間にわたって血中ニフェジピン濃度が一定の治療上の有効範囲に維持されるニフェジピン製剤、即ち易吸収性と持続性とを兼ね備えたニフェジピン製剤を提供することにある。

本発明の他の目的は、狭心症および高血圧症の予防・治療に好適なニフェジピン製剤を提供することにある。

- 3 -

いられるポリビニルピロリドンが、(I)層中全組成の20～80重量%であり、且つ該薬物の溶出を遅延する層(II)中のニフェジピンのポリビニルピロリドンへの固溶体成分とポリアクリル酸および/またはその薬学的に許容される塩成分の重量比が、5:95～95:5であることを特徴とする口腔粘膜適用徐放性ニフェジピン製剤である。

本発明の口腔粘膜適用徐放性ニフェジピン製剤に使用されるニフェジピンのポリビニルピロリドンへの固溶体とは、ニフェジピンを適当量のポリビニルニフェジピンと共に有機溶媒(例えばメチルアルコール、エチルアルコール、塩化メチレン等)に溶解し、乾燥することにより得られる、ニフェジピンが固体状態のポリビニルピロリドンに溶解したものであり、難溶性のニフェジピンの吸収を高めるのに寄与する。ニフェジピンとポリビニルピロリドンとの重量比はニフェジピン1重量部に対して、1～20重量部のポリビニルピロリドンが過ばれる。ポリビニルピロリドンとしては、特に限定されるものではないが、ニフェジピンの

- 5 -

#### (発明の構成の説明)

本発明者等は、上記目的のニフェジピン製剤を得る為に鋭意工夫した結果、特定組成から成るニフェジピンの速溶性層と、特定組成から成るニフェジピンの溶出を遅延する層から成る二層錠を口腔粘膜に接着させて用いることにより、ニフェジピンが唾液中に絶えず一定量溶け出し、常に一定量が口腔粘膜を通じて全身血に供給される結果、血中ニフェジピン濃度が長時間一定有効値に維持されるのみでなく、従来の速溶性経口剤、舌下適用剤とほぼ同程度の吸収量が得られることを見出したものである。

すなわち本発明は、ニフェジピンのポリビニルピロリドンへの固溶体および賦形剤から成るニフェジピンの速溶性層(I)と、ニフェジピンのポリビニルピロリドンへの固溶体およびポリアクリル酸および/またはその薬学的に許容される塩から成るニフェジピンの溶出を遅延する層(II)の2層から成る口腔粘膜適用徐放性ニフェジピン製剤であって、該ニフェジピンの速溶性層(I)中の固溶体に用

- 4 -

溶出性能および固溶体の安定性の面から分子量1万～40万のものが好まれる。また必要な場合には分子量の異なるポリビニルピロリドンへの固溶体を二種以上組合せて用いることもできる。

本発明の口腔粘膜適用徐放性ニフェジピン製剤に使用される他の成分、ポリアクリル酸および/またはその薬学的に許容される塩は溶出を遅延する層(II)中に存在し、徐放性と接着性に寄与し、特に接着性に関しては固溶体に用いられたポリビニルピロリドンの持つ湿潤粘膜面への接着性を改善する。徐放性に関しても、固溶体単独では得られない良好な徐放性を示す。

ポリアクリル酸および/またはその薬学的に許容される塩はその物理化学的性質に影響しない限り、他の1種以上のモノマーとの2元以上の共重合体、適当な架橋剤で架橋された架橋ポリマーであっても良い。共重合割合としては通常30モル%以下の範囲で他のモノマーと共重合されている場合に物理化学的性質に影響を受けず、支障なく使用できる。好適な例として、カーボボール934<sup>®</sup>、

- 6 -

カーボール 940<sup>®</sup>、カーボール 941<sup>®</sup>等の市販品を使用することができる。ここで薬学的に許容される塩とは、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩などを云う。

本発明の速溶性層(Ⅰ)中の固溶体に用いられるポリビニルピロリドンは、(Ⅰ)層中全組成の20～80重量%であることが必要であり、20重量%未満の場合は溶出が速すぎる為に溶出を遅延する層(Ⅱ)と組合せても患者に適用した場合に一定血中濃度を維持することが困難であり、また80重量%を越えると溶出が遅れる為に速溶性層としての役割を果し得ない。

本発明の溶出を遅延する層(Ⅱ)中に使用される固溶体成分とポリアクリル酸および/またはその薬学的に許容される塩から成るポリマー成分の配合比は、目的とする製剤の最終性能に合わせて任意に選ぶことができるが、重量比で5:95～95:5に設定することが必要である。何故ならば固溶体成分がこの範囲を越えると接着性と徐放性が十分

- 7 -

な溶媒溶液とした後、流延し、乾燥工程を経て薄膜上に成形し、適当な接着剤により貼り合わせるか、水その他の溶媒で湿らせて圧着するか、熱を用いて圧着するかのいずれかの方法が用いられる。

本発明の口腔粘膜適用徐放性ニフェジピン製剤の速溶性層(Ⅰ)及び必要に応じて溶出遅延層(Ⅱ)中に用いられる賦形剤としては、デンプン、結晶セルロース、デキストリン、乳糖、マンニトール、ソルビトール、無水リン酸カルシウム等が、(Ⅰ)層及び(Ⅱ)層中に必要に応じて用いられる滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸およびその塩、ワックス類などが、結合剤としては例えばデンプン、デキストリン、トラガント、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース等が、矯味矯臭剤としては、クエン酸、フマル酸、酒石酸メントール、カンキツ香料等が挙げられる。

また上記(Ⅰ)、(Ⅱ)層中には少量の水溶性高分子と混在させることにより、その吸水性が固溶体からのニフェジピンの溶出を効率的に行わせることができるが、その例としてポリビニルピロリドン、

- 9 -

でなく、この範囲以下ではニフェジピンの有効投与量を含む製剤の剤形が大きくなりすぎ、口腔粘膜に接着させて用いるには好ましくない為である。

本発明の口腔粘膜適用徐放性製剤の製造は、粉末状態の固溶体成分と、賦形剤、更には必要に応じて外観あるいは臭味を良くする為、滑沢剤、結合剤、矯味矯臭剤の1種または2種以上とを十分に混合し、均一な混合物を形成せしめ、これ等の適当量をパンチ、ダイスおよびプレスを用いて直接加圧成形する方法、あるいは適当な造粒工程を経て加圧成形する方法により(Ⅰ)層を成形した後、固溶体粉末およびポリアクリル酸および/またはその薬学的に許容される塩、更には必要に応じて滑沢剤、結合剤、賦形剤、矯味矯臭剤の1種又は2種以上を均一に混合した混合物を(Ⅰ)層の上にのせ、更に印加することにより容易に製造することができる。

本発明の2層錠を製造する他の方法としては、(Ⅰ)、(Ⅱ)層のそれぞれを構成する成分を別々に適当

- 8 -

ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、アルギン酸ソーダ、無水マレイン酸とメチルビニルエーテル交互共重合体などが使用できる。

但し、(Ⅰ)層で必須成分であるニフェジピンのポリビニルピロリドンへの固溶体および賦形剤、(Ⅱ)層で必須成分であるニフェジピンのポリビニルピロリドンへの固溶体およびポリアクリル酸および/またはその薬学的に許容される塩以外の上記添加物の使用割合は、本発明の製剤の優れた特徴を損わない為に(Ⅰ)、(Ⅱ)層それぞれの重量の通常40%以下、好ましくは20%以下が望まれる。

#### (発明の効果)

本発明で提供される製剤の最大の特徴は、ニフェジピンの唾液への溶出が長時間にわたり一定に保たれる結果、血中ニフェジピン濃度が長時間一定レベルに保持されることであり、従来の経口剤、舌下適用剤では達成できなかったものである。しかも血中濃度の時間変化から観測される吸収量は、既存のニフェジピン経口剤、舌下剤に匹敵する。本発明の製剤の様に2層錠を用いず、単層錠を用

- 10 -

いた場合でも持続性のある血中濃度を得ることができ、一定血中濃度の長時間維持という点から欠点を有している。

本発明で提供される製剤の第2の特徴は口腔粘膜に容易に接着し、その接着性が4時間以上にもわたり持続することで、しかもこの接着性は飲酒、喫煙、喫茶、喫食、会話などの日常の口腔内運動に何ら影響されることが無い点にある。

本発明で提供される製剤の第3の特徴は、成形品が口中で唾液により膨潤し、極めて柔軟になる為に異物感が殆んど無いことである。従来から知られているパッカルやトローチ等の剤形でニフェジビンの持続性製剤を得ようとしても異物感が大きく、患者が嚥下したり、嚥下したりする衝動にかられやすい為に不可能であったことに対して本製剤はすぐれた特徴を有している。

本発明の製剤の患者への適用は特に限定されるものではなく、歯茎、内側の頬或はその他の口腔内の粘膜に(Ⅲ)層側を貼付して行われる。(Ⅰ)層側もポリビニルピロリドンの粘着性の為に口腔粘膜に

- 11 -

間一定レベルに保たれ、極めてすぐれた特徴を持った製剤である。

(実施例)

以下、比較例及び実施例により本発明を詳述するが、本発明はこれ等により限定されるものではない。

試験方法 1. ビーグル犬を用いたニフェジビン口腔粘膜適用剤の投与試験

予め24時間絶食させた一群6頭とした雄のビーグル犬(体重8-10Kg)の上奥歯ぐきの外側に1頭につき比較例1と同様に調整した種々組成から成るトラックフィールド型錠剤を1錠ずつ接着させた後、一定時間毎に10%ヘパリン液で湿らせた注射器にて、前脚静脈から採血(2.5ml)し、得られた血液を遠心分離(3,000 r.p.m., 6min, 4℃)にかけ、1.0mlの血漿を得、ニフェジビン濃度測定のための試料とした。この血漿にpH 10.0のホウ砂NaOH緩衝液1.0mlを加え、次いで内部標準物質を含むトルエン1.0mlを加え10分間振とうした。

- 13 -

接着する性質を有するが、この接着性は患者に適用する場合に何ら障害にはならない。

上述した様に本発明は、ニフェジビンのポリビニルピロリドンへの固溶体および賦形剤から成る速溶性層(Ⅰ)とニフェジビンのポリビニルピロリドンへの固溶体およびポリアクリル酸および/または、その薬学的に許容される塩から成るニフェジビンの溶出を遅延する層(Ⅱ)の2層から成る口腔粘膜適用徐放性ニフェジビン製剤であって、該速溶性層(Ⅰ)中の固溶体に用いられるポリビニルピロリドンが(Ⅰ)層中全組成の20~80重量%であり、且つ該ニフェジビンの溶出を遅延する層(Ⅱ)中のニフェジビンのポリビニルピロリドンへの固溶体成分とポリアクリル酸および/またはその薬学的に許容される塩成分の重量比が5:95~95:5である口腔粘膜適用徐放性ニフェジビン製剤に関するものであり、患者の口腔粘膜に接着させて適用した場合に口腔粘膜に容易に接着し、飲食、会話などの通常の行動に際しても容易にはがれず、全く異物感が無く、更に血中ニフェジビン濃度が長時

- 12 -

遠心分離(3,000 r.p.m., 10min, 20℃)により上清のトルエン層を採取し、これを柳本ECD付きガスクロマトグラフィ装置にて定量した。ガスクロマトグラフィの条件は以下の通りである。

カラム: OV-17、2% Chromosorb W (AW-DMCS)

カラム温度: 270℃

インジェクター温度: 270℃

検出器温度: 290℃

キャリアーガス圧: 0.9Kg/cm<sup>2</sup>

放出ガス圧: 0.79Kg/cm<sup>2</sup>

放電電圧: 195V

内部標準物質: ジフェニルフラレート

試験方法 2. 被験者による口腔内粘膜への付着性及び異物感試験

後述する実施例4の方法で得られた種々組成から成る2層錠を用い、人の口腔粘膜への付着性及び異物感の度合を観察する為に6人の被験者(各製剤につき2人)の上奥歯の外側歯茎に錠剤の(Ⅲ)層側を付着させ喫食、喫茶などの日常行動に制限

- 14 -

を加えず、8時間までの観察を行なった。

比較例1 本発明の(II)層のみ成る単層錠

ニフエジビン10部、ポリビニルピロリドン57.5部をエタノール/塩化メチレン(1/1)混合溶媒700部に混合溶解した後、ガラス板上に流延し、40℃で一夜減圧乾燥し、ニフエジビンのポリビニルピロリドンへの固溶体を得た。得られた固溶体をフリーザーミルにて微粉末としたのちD-マンニトール57.5部と混合し、打錠し、重量125mg、厚さ1.3mm、長径12.4mm、短径6.2mmの一錠当りニフエジビン10mgを含むトラックフィールド型錠剤を得た。この錠剤をビーグル犬の上奥歯歯ぐき外側に接着させ投与した場合の血漿中ニフエジビン濃度変化を試験方法1に従って測定した。この結果を第1図に示す。

比較例1は第1図において—○—で示される。

比較例2 本発明の(III)層のみより成る単層錠

ニフエジビン10部、ポリビニルピロリドン57.5部より比較例1と同様の方法で固溶体粉末を得、ポリアクリル酸57.5部と混合し、一錠中にニ

— 15 —

ンが80重量%を超える2層錠

ニフエジビン3部、ポリビニルピロリドン56.25部より成る固溶体粉末とD-マンニトール3.25部を混合打錠しニフエジビン3mgを含む(II)層を形成させた。この(II)層の上にニフエジビン7部、ポリビニルピロリドン28部から成る固溶体粉末とポリアクリル酸27.5部の混合物を印加し、一錠中ニフエジビン7mgを含む(III)層を(II)層の上に形成させ比較例1と同様の大きさの2層錠を得た。この一錠中10mgのニフエジビンを含む2層錠の(III)層側をビーグル犬の上奥歯歯ぐき外側に接着させ投与した。この錠剤について比較例3と同様の試験を行った結果を第1図に示す。

比較例4は第1図において—●—で示される。

比較例5 本発明の(III)層が固溶体のみより成る2層錠

ニフエジビン3部、ポリビニルピロリドン29.75部より成る固溶体粉末とD-マンニトール29.75部を混合打錠しニフエジビン3mgを含む(II)層を形成させた。この(II)層の上にニフエジビン7

— 17 —

フエジビン10mgを含む比較例1と同様の錠剤を得た。この錠剤を用い比較例1と同様の試験を行った結果を第1図に示す。

比較例2は第1図において—⑤—で示される。

比較例3 本発明の(II)層中のポリビニルピロリドンが20重量%に満たない2層錠

ニフエジビン3部、ポリビニルピロリドン9部より固溶体粉末を得、D-マンニトール50.5部と混合し打錠し、一錠中ニフエジビン3mgを含む(II)層を形成させた。この(II)層の上にニフエジビン7部、ポリビニルピロリドン28部から成る固溶体粉末とポリアクリル酸27.5部の混合物を印加し、一錠中ニフエジビン7mgを含む(III)層を(II)層の上に形成させ、比較例1と同様の大きさの2層錠を得た。この一錠中10mgのニフエジビンを含む2層錠の(III)層側をビーグル犬の上奥歯歯ぐき外側に接着させ投与した。この錠剤を比較例1と同様の試験を行った結果を第1図に示す。

比較例3は第1図において—④—で示される。

比較例4 本発明の(II)層中のポリビニルピロリド

— 16 —

ンが80重量%を超える2層錠  
部、ポリビニルピロリドン55.5部より成る固溶体粉末を印加し、一錠当りニフエジビン10mgを含む2層錠を得た。これを用いて比較例3と同様の試験を行った結果を第1図に示す。

比較例5は第1図において—①—で示される。

実施例1

ニフエジビン3部、ポリビニルピロリドン29.75部より成る固溶体粉末と、D-マンニトール29.75部を混合打錠し、(II)層を形成させ、この上にニフエジビン7部、ポリビニルピロリドン35部より成る固溶体粉末とポリアクリル酸20.5部より成る混合粉末を印加し、(III)層を形成せしめ、一錠当りニフエジビン10mgを含む2層錠を得た。これを用いて比較例3と同様の試験を行った結果を第2図に示す。

実施例1は第2図において—○—で示される。

実施例2

実施例1の組成に代え、

(II)層 ニフエジビン5部  
ポリビニルピロリドン28.75部 ) 固溶体

— 18 —

D-マンニトール 28.75 部

(Ⅲ)層 ニフエジピン 5 部

ポリビニルピロリドン 42.5 部

ポリアクリル酸 15 部

から成る一錠中に10mgのニフエジピンを含有する同様の錠剤を得、同様の試験を行った結果を第2図に示す。

実施例2は第2図において—●—で示される。

実施例3

実施例1の組成に代え

(Ⅰ)層 ニフエジピン 5 部

ポリビニルピロリドン 39 部 ) 固 溶 体

D-マンニトール 18.5 部

(Ⅱ)層 ニフエジピン 5 部

ポリビニルピロリドン 34 部

ポリアクリル酸 23.5 部

から成る一錠中に10mgのニフエジピンを含有する同様の錠剤を得、同様の試験を行った結果を第2図に示す。

実施例3は第2図において—●—で示される。

— 19 —

いビーグル犬に投与した時の血漿中ニフエジピン濃度の時間変化を示す。

第2図において、—○—は実施例1、—●—は実施例2、—●—は実施例3のそれぞれの結果を示す。

特許出願人 東洋紡績株式会社

第2図の実施例の結果を第1図の比較例の結果と対比させることにより、本発明の製剤が一定血漿中濃度を長時間維持し得る点ですぐれていることがわかる。

実施例4

実施例1, 2, 3の製剤組成のうちそれぞれニフエジピンのポリビニルピロリドンへの固溶体の代りに乳糖とポリビニルピロリドンとの粉末混合物を用いた3種の2層錠製剤を調整し、1種につき2人づつの被検者に対し異物感及び接着性の評価を行ったが、いずれも8時間以上の接着性を示し、異物感を訴える被検者は無かった。

4. 図面の簡単な説明

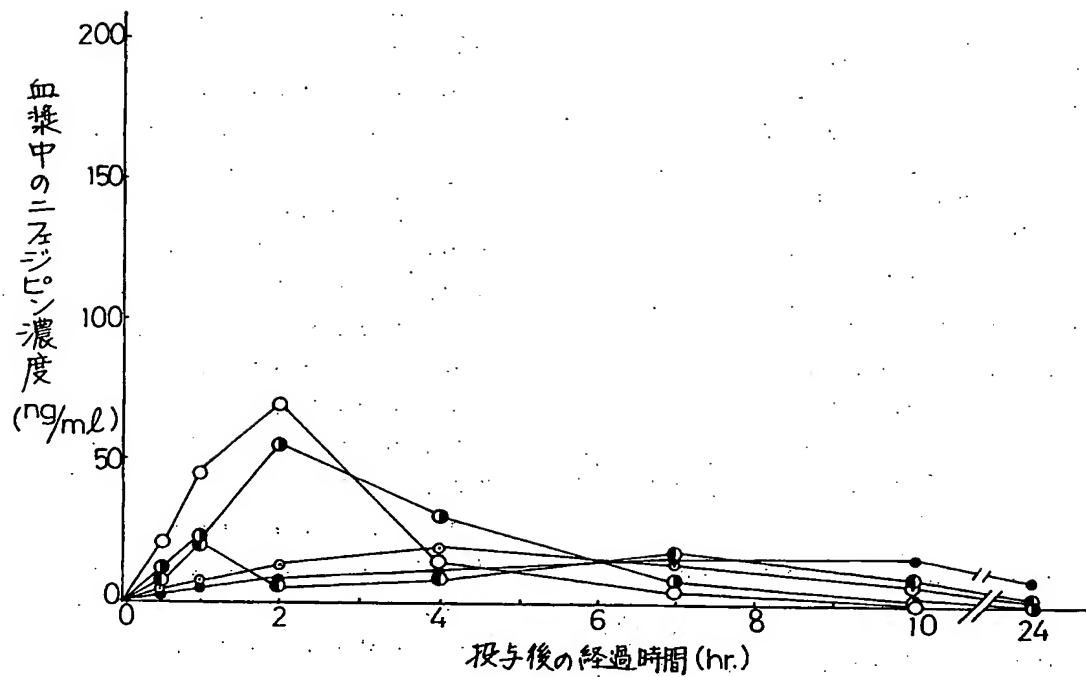
第1図は比較例1～4の製剤を試験方法1に従い、ビーグル犬に投与した時の血漿中ニフエジピン濃度の時間変化を示す。

第1図において、—○—は比較例1、—●—は比較例2、—●—は比較例3、—○—は比較例4、—●—は比較例5のそれぞれの結果を示す。

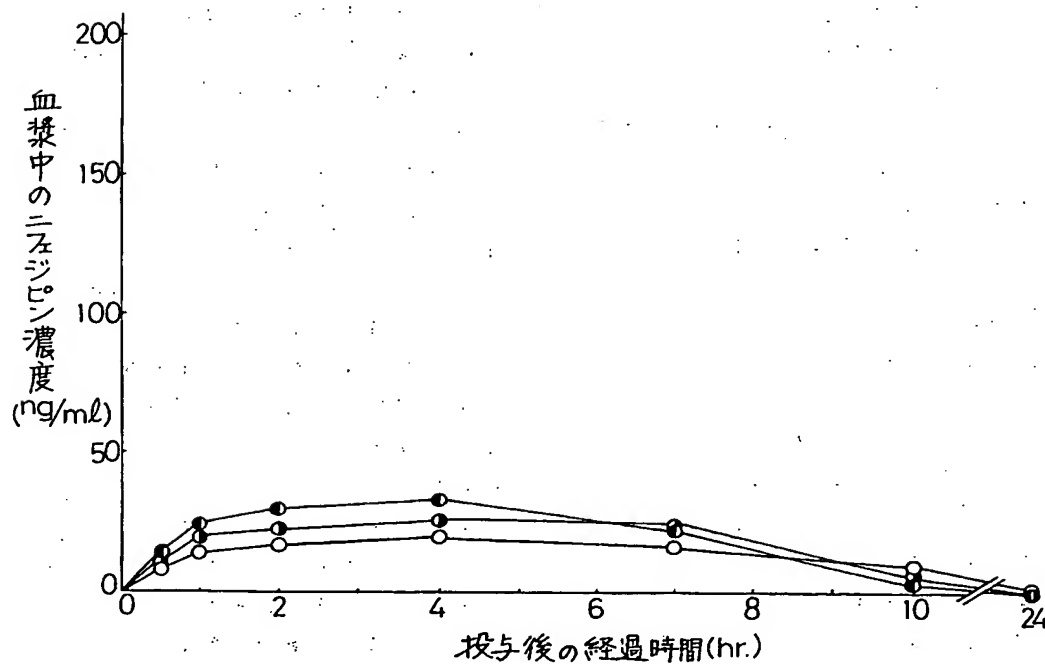
第2図は実施例1～3の製剤を試験方法1に従

— 20 —

第1図



第2図



手続補正書(自発)

昭和59年7月24日

特許庁長官 志賀 学 殿

- 1 事件の表示 59-136232 号  
昭和59年特許願第  
(昭和59年6月29日提出)
- 2 発明の名称  
口腔粘膜適用徐放性ニフェジピン製剤
- 3 補正をする者  
事件との関係 特許出願人  
大阪市北区堂島浜二丁目2番8号  
(316) 東洋紡績株式会社  
代表者 茶 谷 周次郎
- 4 補正の対象  
明細書の「発明の詳細な説明」の欄
- 5 補正の内容  
(1) 明細書第2頁第18行目

方式  
審査

- 1 -

- (7) 同第13頁第15行目  
「6 mm」を「6 分」に訂正する。
- (8) 同第14頁第1行目  
「10 mm」を「10 分」に訂正する。
- (9) 同第15頁第3行目  
「ポリビニルピロリドン」を「分子量4万のポリ  
ビニルピロリドン」に訂正する。
- (10) 同第16頁第2行目  
「のみ成る」を「のみより成る」に訂正する。
- (11) 同第18頁第15行目  
「歯ぐき」を「歯茎」に訂正する。
- (12) 同第18頁第18行目  
「ポリビニルピロリドン」を「分子量36万のポリ  
ビニル<sup>ピ</sup>ロリドン」に訂正する。
- (13) 同第16頁第7行目  
「ポリビニルピロリドン」を「分子量4万のポリ  
ビニルピロリドン」に訂正する。
- (14) 同第16頁第11行目  
「ポリビニルピロリドン」を「分子量56万のポリ  
ビニルピロリドン」に訂正する。

- 3 -

「血中濃度で」を「血中濃度が」に訂正する。

(2) 同第5頁第11行目  
「ビニルニフェジピン」を「ビニルピロリドン」  
に訂正する。

(8) 同第6頁第4行目  
「用いることもできる。」の次に「特に速溶性層  
(I)に用いるポリビニルピロリドンの分子量は1万  
~10<sup>万</sup>であり、ニフェジピンの溶出を遅延する  
層(II)に用いるポリビニルピロリドンの分子量は10  
万~40万であることが好ましい。該層(II)には必  
要により分子量1万~10万のものが含まれてい  
てもよい。」を挿入する。

(4) 同第9頁第15行目  
「酒石酸メントール、」を「酒石酸、メントール、」  
に訂正する。

(5) 同第9頁第17行目  
「水溶性高分子と」を「水溶性高分子を」に訂正  
する。

(6) 同第13頁第10行目  
「歯ぐき」を「歯茎」に訂正する。

- 2 -

- (15) 同第16頁第16行目  
「歯ぐき」を「歯茎」に訂正する。
- (16) 同第16頁第17行目  
「この錠剤を」を「この錠剤を用い」に訂正する。
- (17) 同第17頁第2行目  
「ポリビニルピロリドン」を「分子量4万のポリ  
ビニルピロリドン」に訂正する。
- (18) 同第17頁第5~6行目  
「ポリビニルピロリドン」を「分子量36万のポリ  
ビニルピロリドン」に訂正する。
- (19) 同第17頁第11行目  
「歯ぐき」を「歯茎」に訂正する。
- (20) 同第17頁第12行目  
「この錠剤について」を「この錠剤を用いて」に  
訂正する。
- (21) 同第17頁第17行目  
「ポリビニルピロリドン」を「分子量4万のポリ  
ビニルピロリドン」に訂正する。
- (22) 同第18頁第1行目  
「ポリビニルピロリドン」を「分子量56<sup>万</sup>のポリ  
ビニルピロリドン」に訂正する。

- 4 -



リビニルビロリドン」に訂正する。

(24) 同第18頁第7行目

「ポリビニルビロリドン」を「分子量4万のポリ  
ビニルビロリドン」に訂正する。

(24) 同第18頁第10行目

「ポリビニルビロリドン」を「分子量<sup>36</sup>4万のポリ  
ビニルビロリドン」に訂正する。

(24) 同第18頁末行

「ポリビニルビロリドン」を「分子量4万のポリ  
ビニルビロリドン」に訂正する。

(24) 同第19頁第3行目

「ポリビニルビロリドン」を「分子量3.6万のポリ  
ビニルビロリドン」に訂正する。

(24) 同第19頁第12行目

「ポリビニルビロリドン」を「分子量4万のポリ  
ビニルビロリドン」に訂正する。

(24) 同第19頁第16行目

「ポリビニルビロリドン」を「分子量3.6万のポリ  
ビニルビロリドン」に訂正する。

**BLANK PAGE**